

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA

GABRIELA DEL FABRO SALCEDO SANTA CATARINA

**O IMPACTO DO USO DE IMUNONUTRIENTES EM PACIENTES CRÍTICOS:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Itaqui

2016

GABRIELA DEL FABRO SALCEDO SANTA CATARINA

**O IMPACTO DO USO DE IMUNONUTRIENTES EM PACIENTES CRÍTICOS:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Silvana Peterini Boeira

Itaqui
2016

GABRIELA DEL FABRO SALCEDO SANTA CATARINA

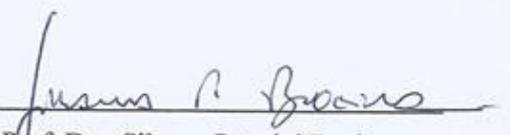
**O IMPACTO DO USO DE IMUNONUTRIENTES EM PACIENTES CRÍTICOS:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Silvana Peterini Boeira

Trabalho de Conclusão de Curso defendido e aprovado em 15 de novembro de 2016

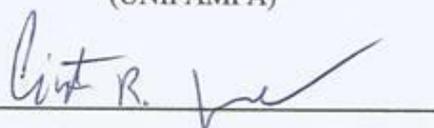
Banca examinadora:



Prof. Dra. Silvana Peterini Boeira

Orientador

(UNIPAMPA)



Prof. Dr. Cristiano Ricardo Jesse

(UNIPAMPA)



Etiara de Mattos Moraes

Etiara de Mattos Moraes

(UNIPAMPA)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por acreditarem na minha capacidade, pelo amor, incentivo e apoio que sempre me deram.

A minha vó Marlene, que sempre está perto quando eu mais preciso, me encorajando e jamais me deixando desistir.

Aos meus irmãos, que estão sempre do meu lado, eu amo muito vocês.

Aos meus amigos, pela força nas horas de desânimo para que eu pudesse concluir meu trabalho.

A Universidade Federal do Pampa, por oferecer estrutura e oportunidade de fazer o curso.

A professora Silvana, pela orientação, apoio, confiança e pela contribuição no meu crescimento acadêmico e pessoal.

A todos professores do curso, que foram importantes na minha vida acadêmica.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos
pelo(a) autor(a) através do Módulo de Biblioteca do
Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais) .

S118i Santa Catarina, Gabriela Del Fabro Salcedo
O IMPACTO DO USO DE IMUNONUTRIENTES EM PACIENTES CRÍTICOS:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA / Gabriela Del Fabro Salcedo Santa
Catarina.
32 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -- Universidade
Federal do Pampa, NUTRIÇÃO, 2016.
"Orientação: Silvana Peternini Boeira".

1. O IMPACTO DO USO DE IMUNONUTRIENTES EM PACIENTES
CRÍTICOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. I. Título.

RESUMO

Em determinadas situações clínicas, como nos pacientes em estado crítico, há necessidade extrema de uma resposta imunológica otimizada, devido à carência de um fornecimento eficaz dos nutrientes necessários para as células que participam deste processo. A importância clínica deste fato é demonstrada pela alta incidência de infecções nestes pacientes, devido à incapacidade do sistema imunológico de desenvolver uma resposta eficaz. Conseqüentemente, foi proposto que a terapia nutricional pudesse melhorar os mecanismos imunológicos desses pacientes. Nesse sentido, torna-se vital que o profissional nutricionista esteja atualizado quanto às formulações dietéticas adequadas para cada tratamento. Sabe-se que os imunonutrientes tem função característica na dieta e seu uso adequado pode ser bem mais explorado, podendo fortalecer e acelerar a recuperação desses pacientes. Ademais, torna-se de fundamental importância que profissionais da área de saúde e, sobretudo, nutricionistas, tenham conhecimento sobre imunonutrientes e mantenham-se atualizados. Assim, esse projeto teve por objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre os principais imunonutrientes utilizados na prática clínica e os seus impactos em pacientes em estado crítico. A coleta das informações foi realizada através de buscas eletrônicas por meio do uso das bases de dados: Lilacs, Scielo, Google acadêmico e Medline. Foram selecionados artigos em português e inglês, com informações sobre o uso de imunonutrientes na área clínica. Após a pesquisa dos artigos da área e da seleção dos mesmos, foi feita a conceituação de imunonutrientes, a caracterização dos principais imunonutrientes utilizados na prática clínica, os mecanismos imunológicos envolvidos em pacientes críticos e a influência do estado nutricional no tratamento de pacientes críticos. Através da realização desse trabalho procuraram-se atualizações sobre o tema, novas perspectivas e almeja-se servir como material alternativo de consulta para profissionais da saúde, sobretudo, nutricionistas clínicos.

Palavras-chave: Apoio nutricional, cuidados críticos, nutrientes, terapia nutricional, adjuvantes imunológicos.

ABSTRACT

In certain clinical situations, such as in patients in critical condition, there is dire need of an optimized immune response due to the lack of an effective supply of necessary nutrients to the cells that participate in this process. The clinical significance of this is demonstrated by the high incidence of infections in these patients due to the inability of the immune system to develop an effective response. Consequently, it was proposed that nutritional therapy could improve the immunological mechanisms of these patients. In this sense, it is vital that the professional nutritionist is updated on appropriate dietary formulations for each treatment. It is known that the immunonutrients has characteristic function in the diet and its proper use can be well exploited, can strengthen and accelerate the recovery of these patients. Moreover, it is of fundamental importance that health professionals and especially nutritionists have knowledge about immunonutrients and keep up to date. Thus, this project aimed to conduct a literature review on the main immunonutrients used in clinical practice and its impact on patients in critical condition. Data collection was conducted through electronic searches through the use of databases: Lilacs, Scielo, Medline and Google Scholar. We selected articles in Portuguese and English, with information on the use of immunonutrients in the clinical area. After searching the area of articles and selection thereof, the concept of immunonutrients was made, the characterization of the main immunonutrients used in clinical practice, the immunological mechanisms involved in critically ill patients and the influence of nutritional status in the treatment of critically ill patients. By performing this work have been sought updates on the subject, new perspectives and we aim to serve as an alternative material of consultation for health professionals, especially, clinical nutritionists.

Key-words: Nutritional support, critical care, nutrients, nutrition therapy, immunological adjuvants.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. JUSTIFICATIVA.....	9
3. OBJETIVOS.....	10
4. METODOLOGIA.....	10
5. DESENVOLVIMENTO.....	11
5.1 CONCEITO DE IMUNONUTRIENTE.....	11
5.2 IMUNONUTRIENTES USADOS NA PRÁTICA CLÍNICA.....	12
5.2.1 Arginina.....	12
5.2.2 Glutamina.....	13
5.2.3 Ácidos graxos.....	14
5.2.4 Nucleotídeos.....	16
5.2.5 Micronutrientes.....	16
5.2.5.1 Selênio.....	17
5.2.5.2 Zinco.....	17
5.2.5.3 Vitamina A.....	18
5.2.5.4 Vitamina E.....	19
5.2.5.5 Vitamina D.....	19
5.2.5.6 Vitamina B6 (Piridoxina)	20
5.2.5.7 Vitamina C (Ácido Ascórbico)	20
5.3 MECANISMOS IMUNOLÓGICOS EM PACIENTES CRÍTICOS.....	21
5.4 INFLUÊNCIA DO ESTADO NUTRICIONAL NO TRATAMENTO DE PACIENTES CRÍTICOS.....	22
5.5 IMPACTO DO USO DE IMUNONUTRIENTES EM PACIENTES CRÍTICOS	24
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29

1. INTRODUÇÃO

O campo da imunologia passa por um crescimento que se amplia em todas as áreas da saúde e da ciência, principalmente na nutrição clínica. Estudos empenham-se em comprovar o papel da nutrição em conjunto com o sistema imune em pacientes em estado crítico, os mais sujeitos a complicações (BARNI & SANTOS, 2011).

Paciente crítico é todo indivíduo que apresenta complicações imunológicas e metabólicas importantes. São considerados pacientes críticos os indivíduos que se apresentam nas seguintes condições: trauma, sepse, injúria térmica, disfunção múltipla de órgãos, injúria pulmonar aguda, síndrome da resposta inflamatória sistêmica e falência renal aguda, além daqueles pacientes que estão sujeitos a procedimentos cirúrgicos (SILVEIRA, 2008).

Nesses pacientes, a nutrição não se refere somente ao aporte de macro e micronutrientes, refere-se também ao potencial de modular as respostas imunes. Os nutrientes imunomoduladores mostram efeitos importantes na resposta inflamatória, e quando adicionados a uma dieta planejada, são capazes de diminuir os prejuízos à saúde nos pacientes críticos (BARNI & SANTOS, 2011).

Atualmente, é totalmente aceito que a composição da dieta possa afetar profundamente o crescimento e a função celular, as respostas metabólicas e inflamatórias às agressões, as relações intercelulares, a resposta aos fármacos e outros importantes efeitos biológicos. Foi constatado que alguns nutrientes têm um papel decisivo sobre a ativação do sistema imunológico (SARNI *et al.*, 2010).

Nesse sentido, os nutrientes imunomoduladores são substâncias que foram identificadas e selecionadas a participar dos processos do sistema imunológico. Também chamados de imunonutrientes, os mesmos atuam na resposta imunológica, estimulando-a ou suprimindo-a, dependendo da quantidade ingerida e/ou administrada (GREDEL, 2011).

Na imunonutrição, há necessidade de nutrientes para que ocorram as reações do sistema imunológico uma vez que a deficiência de qualquer nutriente resulta em dano à maioria das respostas imunológicas inatas e adaptativas. Entre os principais imunomoduladores envolvidos no funcionamento do sistema imunológico destacam-se a arginina, a glutamina, os ácidos graxos ômega-3, os nucleotídeos e alguns micronutrientes (SILVEIRA, 2008).

Do ponto de vista dos micronutrientes, deficiências pré-existentes de zinco, ferro e selênio, são frequentes em pacientes críticos. Além disso, deficiências podem ocorrer devido à administração inadequada ou inapropriada de micronutrientes durante a terapia nutricional, ou

por causa do aumento da necessidade ou aumento das perdas corporais. Estas deficiências podem afetar negativamente vários processos biológicos, levando a disfunções orgânicas, alteração do sistema imune e prejuízo à cicatrização de feridas (OKAWA, 2009).

Em razão dos efeitos que as complicações imunológicas e metabólicas podem acarretar em pacientes, da precisão de uma nutrição adequada para reduzir os efeitos opostos e beneficiar a qualidade de vida, além do maior conhecimento e atualização dos profissionais da área da saúde, o presente trabalho tem o objetivo de revisar os conhecimentos sobre os principais imunonutrientes e seus benefícios para pacientes críticos.

2. JUSTIFICATIVA

Uma ótima resposta imunológica acontece em condições nutricionais ótimas onde pacientes bem nutridos se recuperam rapidamente de infecções em geral e apresentam quadros clínicos com menos complicações.

Nos pacientes em estado crítico há necessidade extrema de uma resposta imunológica otimizada, devido à carência de um fornecimento eficaz dos nutrientes necessários para as células que participam deste processo. Consequentemente, foi proposto que a terapia nutricional pode melhorar os mecanismos imunológicos desses pacientes.

No Brasil os casos de desnutrição hospitalar atingem 48,1% dos pacientes, sendo que 12% apresentam a forma grave, 30% dos politraumatizados desenvolvem infecção hospitalar, elevando a taxa para 60% naqueles que permanecem em Unidade de Tratamento Intensivo por mais de cinco dias. Em pacientes críticos, a desnutrição tem sido associada ao risco aumentado de morbimortalidade, queda da imunidade, bem como internação prolongada, gerando custos particulares e públicos principalmente.

A demora ou a falta de conhecimento em fornecer alimentos específicos para uma alimentação adequada para esse grupo de pacientes pode representar sérias complicações como infecções hospitalares, perda de massa magra e consequências maiores sobre o trauma ou doença em questão.

Estudos demonstram que pacientes críticos em uso de dietas imunomoduladoras têm sua recuperação mais rápida, representando um menor tempo de internação. Porém, alguns profissionais da área da saúde desconhecem os principais imunonutrientes utilizados na prática clínica.

Nesse sentido, a atualização e a busca pelo conhecimento para a melhor adequação de oferta alimentar nos momentos críticos se fazem necessários ao profissional nutricionista em sua rotina, tendo o papel principal de promover uma evolução clínica para o paciente.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Revisar a efetividade das dietas enriquecidas com imunonutrientes na redução de complicações e mortalidade em pacientes críticos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conceituar imunonutrientes;
- Caracterizar os principais imunonutrientes usados na prática clínica;
- Definir e explicar os mecanismos imunológicos envolvidos em pacientes em estado crítico;
- Descrever como o estado nutricional influencia no tratamento de pacientes críticos;
- Revisar os conhecimentos atuais sobre o uso de imunonutrientes em pacientes críticos e o seu impacto.

4. METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado com base na metodologia de revisão bibliográfica com abordagem descritiva. Este método tem a finalidade de reunir e sistematizar resultados de pesquisas sobre um delimitado tema ou questão de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do tema investigado.

De acordo com FACHIN (2005), “a pesquisa é uma aplicação das atividades intelectuais humanas para solução de problemas, pelo emprego de procedimentos científicos [...] os resultados das pesquisas são, em geral, novas descobertas que se renovam por meio de criatividade e conhecimento do pesquisador”. A análise do tema em questão se propõe a

fornecer subsídios teóricos para estudantes, profissionais, autoridades governamentais e leigos.

A coleta das informações foi realizada através de buscas eletrônicas por meio do uso das bases de dados: Lilacs, Scielo, Google acadêmico, Medline, Pubmed e Science direct.

A questão norteadora foi: “quais as publicações existentes em relação ao uso de imunonutrientes em pacientes críticos”? para tal foram utilizados os seguintes descritores: imunonutrição, imunonutrientes, imunomoduladores, paciente crítico, paciente hospitalizado e terapia nutricional.

Os critérios para utilização da amostra foram artigos completos disponíveis nas bases de dados acima descritas, redigidos em português ou inglês e que continham informações sobre o uso de imunonutrientes na área clínica.

Após a análise dos textos na íntegra, foi realizada uma síntese dos dados, contemplando autores, ano de publicação, objetivos, resultados e conclusões. A apresentação dos dados foi realizada de forma descritiva, procedendo-se a categorização e inferências dos dados extraídos dos estudos selecionados.

5. DESENVOLVIMENTO

5.1 CONCEITO DE IMUNONUTRIENTE

O sistema imunológico desempenha importantes funções na defesa do organismo, mantêm-se em vigilância contra o aparecimento de células consideradas estranhas e favorece o equilíbrio (BAXTER, 2007).

Os nutrientes passaram a ser estudados, a fim de se conhecer sua ação farmacológica e descobrir o seu potencial sobre a imunidade do organismo. Os resultados encontrados vêm sendo bastante positivos e o papel destes nutrientes passou a ser fundamental na busca da recuperação de pacientes internados (BAXTER, 2007). Estes nutrientes específicos passaram a ser considerados como imunonutrientes e a utilização dos mesmos é chamada de imunonutrição.

Nutrientes considerados como imunonutrientes são geralmente aqueles que tem desempenhado melhora na função imunológica em modelos animais relevantes, são os que regulam a inflamação, mantem ou melhoram a barreira intestinal e melhoram as defesas

antioxidantes, tem se mostrado seguro e eficaz em ensaios clínicos em grupos de pacientes críticos (XU *et al.*, 2009).

Nesse sentido, a imunonutrição é voltada ao estudo do efeito dos nutrientes ou sua carência sobre o funcionamento do sistema imunológico.

5.2 PRINCIPAIS IMUNONUTRIENTES USADOS NA PRÁTICA CLÍNICA

5.2.1 Arginina

O ácido pentanóico, ou L-arginina, é um aminoácido dibásico condicionalmente essencial. Na dieta mista tipicamente ocidental, aproximadamente 5,4% do total de proteínas consumidas são de arginina.

A arginina pode ser sintetizada no organismo ou ser administrada via oral. A média de ingestão diária de arginina é de 5-6 g/dia, onde a maior fonte precursora para a sua síntese é a citrulina, adquirida com base nos aminoácidos glutamato, glutamina e prolina, no intestino. Apesar de possuir síntese endógena, em circunstâncias de trauma, há o requerimento de um aporte maior desse nutriente, o qual passa a ser identificado como aminoácido essencial (ONO, 2009).

A arginina atua modulando importantes atividades biológicas, funções metabólicas e imunológicas. A suplementação dietética desse nutriente tem a capacidade de reduzir a ação timolítica causada pelo estresse, diminuir as taxas de crescimento tumoral, aumentar a produção hepática de proteínas e a resposta das células-T (SILVEIRA, 2008).

O interesse pela utilização deste aminoácido como substância imunomoduladora surgiu pela sua ação promotora da cicatrização. Como estimulante da síntese protéica, a arginina participa da fabricação de prolina que é importante para a formação e maior deposição do colágeno em processos de cicatrização de feridas (ROSINA & COSTA, 2010).

Outro mecanismo de ação da arginina no fechamento e na cicatrização de feridas está relacionada a uma substância denominada óxido nítrico (NO). A produção de óxido nítrico ocorre quando o aminoácido arginina é convertido para o aminoácido citrulina através de um grupo de enzimas conhecida como Óxido Nítrico Sintase (NOS).

O NO parece contribuir para o fechamento das feridas. O NO possui capacidade de melhorar a permeabilidade vascular, processo de formação de vasos sanguíneos, também é um poderoso vasodilatador. Possui ação tóxica nas células contra destruição de bactérias que

estão presentes em locais de feridas e leva a produção de colágeno, no momento em que são produzidos por fibroblastos (ONO, 2009).

A arginina é degradada pela via da arginase, a via arginase é aquela na qual a enzima arginase, secretada em até 72 horas após o trauma, utiliza os depósitos de arginina, para a maior produção de poliaminas com funções antioxidantes, como a espermidina e espermina (FRANZOSI *et al.*, 2012).

Além disso, a arginina possui ação hormonal induzindo a secreção do fator de crescimento insulina símile (IGF-1), que é uma proteína indispensável para o crescimento celular. O IGF-1 atua ativando mecanismos indutores da produção de poliaminas que agem na estimulação, proliferação e diferenciação de linfócitos B em células secretoras de anticorpos, os plasmócitos (SARNI *et al.*, 2010).

A arginina é absorvida no intestino por transporte ativo sódio-dependente e, por ela ser um aminoácido com pouca toxicidade no organismo, elevadas doses são bem toleradas em seres humanos. A suplementação de L-arginina é considerada segura pela *Food and Drug Administration* (FDA) desde 1984.

Dietas contendo a suplementação de arginina otimizam a resposta de linfócitos T e B. Como consequência, a arginina alonga a sobrevivência celular e aperfeiçoa a respostas de hipersensibilidade (BAXTER, 2007).

5.2.2 Glutamina

A glutamina, assim como a arginina, é chamada condicionalmente essencial. Isto significa que o organismo humano é capaz de sintetizá-la em condições normais, apenas necessitando suplementação em situações como o estresse ou em fase de crescimento.

É um aminoácido com relevante papel nas respostas imunes, nutriente indispensável em estados catabólicos (como trauma, disfunção intestinal, imunodeficiências). Atua desempenhando funções muito importantes no transporte de nitrogênio e no ajuste do equilíbrio ácido-base, age nos mecanismos de defesa antioxidante e interage na divisão celular do sistema imune. A sua suplementação na dieta de pacientes críticos colabora na redução do tempo de internação e gastos hospitalares (SILVEIRA, 2008).

É o aminoácido livre mais abundante no organismo, indispensável para a modulação das respostas dos pacientes aos estresses inflamatórios e oxidativos. A sua disponibilidade sistêmica é estabelecida pelo equilíbrio entre a sua produção endógena e seu uso por órgãos (intestino, rins, fígado, sistema imunológico) consumidores de glutamina (MARTINS, 2016).

O principal tecido responsável pela síntese, armazenamento e liberação de glutamina é o tecido muscular, com atuação importante das enzimas glutamina sintetase e aminotransferase (NOVELLI *et al.*, 2007). A glutamina sintetase, em particular, catalisa a síntese de glutamina a partir da amônia e do glutamato na presença de ATP.

Em relação à sua metabolização, a enzima glutaminase é responsável pela hidrólise de glutamina, convertendo a mesma em glutamato e amônia. Além disso, a glutamina, quando ativada, é transportada para o interior da célula por meio de um sistema dependente de sódio, o que resulta em gasto de energia. O seu transporte através da membrana celular é imediato e sua velocidade é maior que de qualquer outro aminoácido (NOVELLI *et al.*, 2007).

Acredita-se que as recomendações de glutamina via oral, enteral ou parenteral amplia a espessura da mucosa intestinal, prevenindo a translocação bacteriana, que pode estar envolvida na falência múltipla de órgãos. Estudos evidenciam que o uso da glutamina é de extrema importância no tratamento do trauma, câncer, sepse e de pacientes cirúrgicos, estabelecendo uma relação menor de complicações infecciosas.

A forma de administração, bem como a quantidade, para que possam garantir os benefícios, ainda estão sob estudos, porém, glutamina adicional é contraindicada em pacientes com insuficiência hepática ou renal e hiperamonemia, pois a sua suplementação pode ocasionar excesso de produção de amônia (BAXTER, 2007).

A glutamina é necessária para a proliferação celular, principalmente do trato gastrointestinal e sistema imune. Há evidências que o uso de glutamina em condições de estresse é benéfico para garantir a integridade da mucosa estomacal e intestinal, não modificando a produção de imunoglobulinas importantes.

A suplementação com glutamina tem sido indicada na melhora do balanço nitrogenado e de indicadores nutricionais na fase pós-operatória, também em estados catabólicos severos. Em casos de sepse e infecções, o pool de glutamina intracelular parece estar esgotado, mostrando que a utilização de glutamina é superior à síntese do nutriente. Além disso, a suplementação de glutamina pode otimizar a função de linfócitos, macrófagos e neutrófilos (BAXTER, 2007).

5.2.3 Ácidos graxos

Os lipídeos provenientes da dieta, em especial os ácidos graxos poliinsaturados, encontram-se em várias formas de vida, possuindo importantes funções na estrutura das membranas celulares e nos processos metabólicos.

Os ácidos graxos essenciais, ácidos graxos imprescindíveis ao organismo, não podem ser sintetizados pelo mesmo e, portanto, devem ser oferecidos na alimentação. Duas "famílias" de ácidos graxos são essenciais: os ácidos graxos ômega-3 (ou n-3), representados pelo ácido alfa-linolênico e os ácidos graxos ômega-6 (ou n-6), representados pelos ácidos linoleico e araquidônico (OKAWA, 2009).

Os ácidos linolênico e linoléico são essenciais para conservar em condições normais as membranas celulares, funções cerebrais e a transferência de impulsos nervosos. Eles também envolvem-se na transferência do oxigênio atmosférico para o plasma do sangue, síntese da hemoglobina e da divisão celular (MARTIN *et al.*, 2006).

Uma das mais importantes funções dos ácidos graxos n-3 e n-6 é relacionada à sua conversão enzimática em eicosanoides. Os eicosanoides têm várias atividades biológicas: modulam a resposta inflamatória e a resposta imunológica, e têm papel importante na agregação plaquetária, no crescimento e na diferenciação celular.

A produção de eicosanoides começa com a liberação dos ácidos graxos poli-insaturados da membrana fosfolipídica pela ação de várias fosfolipases. Liberados da membrana, esses ácidos graxos servem como substratos para cicloxigenases e lipoxigenases. Essas enzimas agem nos ácidos graxos produzindo moléculas de sinalização celular: prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos (CARMO & CORREIA, 2009).

A inclusão de fórmulas enterais ricas em ácidos graxos n-3 favorece pacientes em estado crítico. Esses nutrientes, nas formas designadas eicosapentaenóica (EPA) e docosahexaenóica (DHA), são capazes de estimular a função imune dos indivíduos pela competição com o ácido araquidônico pelo metabolismo ciclo-oxigenase que ocorre na membrana celular. A quantidade de ácidos graxos é capaz de causar dano à proliferação de células T, fluência da membrana celular e formação de citocinas e mediadores inflamatórios (SILVEIRA, 2008).

Os ácidos graxos ômega-3 são capazes de influenciar as células na produção de citocinas mediadoras da resposta imune. Em enfermos com modificações da resposta metabólica, os lipídios equilibrados em uma dieta têm o objetivo de controlar a resposta inflamatória aumentada, melhorando a função celular (BARNI & SANTOS, 2011).

Além disso, os ácidos graxos poli-insaturados n3 apresentam efeitos supressores como impossibilidade da proliferação de linfócitos, produção de citocinas e anticorpos, expressão de moléculas de adesão e ativação das células Natural Killers. Os ácidos graxos poli-insaturados n6 apresentam os mesmos efeitos, tanto estimulatório quanto inibitório da resposta imune (PERINI, 2010).

5.2.4 Nucleotídeos

Os nucleotídeos procedem dos ácidos ribonucleico (RNA) e desoxirribonucleico (DNA) e participam de praticamente todos os processos metabólicos já que ambos controlam a síntese das proteínas celulares.

Os nucleotídeos, no organismo, são produzidos através da reciclagem de células mortas e pela alimentação. A formação de novos nucleotídeos é complexa e necessita de um gasto energético além do normal. Deve-se realizar a suplementação, em especial, nas situações de estresse e crescimento acelerado, impedindo a diminuição na replicação de células de crescimento da mucosa gastrointestinal, macrófagos e linfócitos. A sua suplementação em casos de sepse também tem resultado positivo, pois melhora a resposta imune e agiliza a recuperação do estado nutricional em pacientes desnutridos (SILVEIRA, 2008).

Embora os nucleotídeos não sejam considerados nutrientes indispensáveis, investigações recentes têm demonstrado a sua importância para a manutenção da resposta imunológica celular. Foi comprovado que as dietas isentas de nucleotídeos diminuem a velocidade das respostas de hipersensibilidade tardia, diminuem a resistência às infecções e a produção de interleucina-2 (OKAWA, 2009).

Inúmeras quantidades de nucleotídeos exógenos são necessárias para recuperar ou conservar o sistema imune. Podem ser relevantes na manutenção da resposta imunocelular, tornando menos susceptível a infecções. A deficiência de nucleotídeos conduz a diminuição da replicação das células de crescimento na mucosa gastrointestinal, macrófagos e linfócitos (BARNI & SANTOS, 2011).

O uracil, um nucleotídeo importante, possui relação direta com a maturação e desenvolvimento regular de linfócitos. Uma boa alimentação, fornece cerca de 1 a 2 g de nucleotídeos ao dia. A suplementação dietética é frequente em fórmulas enterais, mas mais comuns em fórmulas infantis (SILVEIRA, 2008).

5.2.5 Micronutrientes

Está demonstrado que a deficiência de vários micronutrientes reduz a resposta imune. Antioxidantes tais como zinco, cobre, selênio, vitamina E, vitamina C, e a N-acetilcisteína fazem parte de um complexo sistema de defesa endógena concebida para proteger os tecidos contra os danos devido ao estresse oxidativo, que tem papel central para a fisiopatologia

subjacente dos estados pós-operatórios, especialmente o desenvolvimento de insuficiência múltipla de órgãos (CHOW & BARBUL, 2014). Abaixo estão correlacionados alguns micronutrientes e os efeitos destes na resposta imune.

5.2.5.1 Selênio

O selênio é um micronutriente com importantes propriedades antioxidantes, antiinflamatórias e imunológicas. Na dieta pode ser encontrado em carnes vermelhas, peixes, frutas secas e sementes.

Trata-se de um elemento essencial para a resposta imune mais adequada e que influencia tanto o sistema imune inato quanto o adquirido, desempenhando papel fundamental no equilíbrio de oxidação-redução, inclusive na proteção do DNA. Há hipóteses que este mineral pode acelerar a cicatrização de feridas em pacientes com queimaduras (BOZZETTI *et al.*, 2009).

O selênio é também importante cofator de um grupo de enzimas que contribuem para proteger as células de dano oxidativo. Como os fagócitos geram grandes quantidades de espécies de oxigênio reativo, o selênio pode ser um fator na proteção dos fagócitos contra o excesso desses oxidantes (GREDEL, 2011).

5.2.5.2 Zinco

As principais fontes dietéticas de zinco são a carne, os laticínios, frutos do mar e cereais. O zinco é um cofator para muitas enzimas. Assim, as células do sistema imune contêm um grande número de enzimas que precisam de zinco para funcionar e não admira que a deficiência de zinco afete profundamente a função imune.

Além de um importante cofator enzimático, o zinco possui potencial antioxidante e propriedades antibacterianas, conferindo resistência contra apoptose epitelial e detoxificação de bactérias (WILKINSON, 2014).

A deficiência de zinco e outros nutrientes são constantes em pacientes críticos, relacionando-se a administração inadequada dos micronutrientes durante sua conduta nutricional, ou por motivos em que a necessidade de ingestão é elevada, ou pela elevação das perdas corporais (SRIRAM & LONCHYNA, 2009).

A deficiência deste micronutriente é comum em diversos locais do mundo. A suplementação de zinco em crianças com carência desse nutriente reduz morbidade e

mortalidade infantil, reduzindo a possibilidade de causar diarreia e infecções respiratórias (GREDEL, 2011).

Há diversas formas pelas quais a carência de zinco prejudica o sistema imune. Primeiramente por que o zinco é essencial para a atividade biológica da timulina, um hormônio característico do timo que possibilita as atividades das células T, como a citotoxicidade e formação de citocinas, além disso, ele afeta as vias de transdução do sinal que coordena a expressão gênica de muitas citocinas imunorreguladoras. Também é um cofator de muitas enzimas que estão envolvidas nas respostas antioxidantes que auxiliam para um dano oxidativo mais reduzido nas células imunes (GREDEL, 2011).

A suplementação de zinco pode ser necessária em pacientes graves, mas com monitoramento regular dos níveis séricos deste nutriente, a ingestão duas vezes maior que a estimada por dia não desempenha efeitos negativos sobre o sistema imunológico de indivíduos saudáveis, porém em quantidades maiores que essas, o zinco pode tomar riscos a imunidade (GREDEL, 2011).

5.2.5.3 Vitamina A

A vitamina A é encontrada em alimentos como o fígado, gema do ovo e no leite. Também, alguns carotenos presentes nas verduras, legumes e frutas podem ser convertidos pelo organismo em vitamina A (GREDEL, 2011).

A vitamina A, tem vários efeitos positivos sobre cicatrização de feridas, mesmo em indivíduos sem a deficiência. Ela é responsável por aumentar a resposta inflamatória em feridas através do incremento na ação lisossomal na membrana, permitindo o aumento do influxo de macrófagos e estimulação da síntese e deposição de colágeno. Promove ainda, o aumento no número de monócitos e macrófagos no local da ferida no início da fase inflamatória, facilitando a diferenciação das células epiteliais (CHOW & BARBUL, 2014).

A deficiência de vitamina A está relacionada com o aumento da susceptibilidade à infecções. Além disso, a carência de vitamina parece estar relacionada com uma diminuição do tamanho do baço e timo acarretando redução da atividade de células natural killer bem como, diminuição na produção de citocinas, atividade de macrófagos e proliferação linfocitária (BRUNETTO *et al.*, 2007).

5.2.5.4 Vitamina E

A vitamina E é um antioxidante lipossolúvel e ocorre em grande variedade de alimentos de origem vegetal. Alguns óleos vegetais, como os de germe de trigo, de milho e de soja são especialmente ricos em vitamina E.

A vitamina E é um componente importante em todas as membranas, tecido epitelial e mucosas, e é indispensável para preservar sua integridade e promover o funcionamento habitual. Estudos em animais sugerem que um déficit de vitamina E reduz a resposta imunológica e a velocidade das reações de hipersensibilidade (BAXTER, 2007).

Uma característica dessa vitamina é que a suplementação acima do recomendado é favorável para certos aspectos imunológicos. Em testes feitos com humanos, a vitamina E em maiores concentrações melhora a resposta imune celular e reduz a produção de prostaglandina E2 em idosos, pois a concentração alta dessa prostaglandina inibe a função e a proliferação celular das células T. Essa ocorrência, poderia ser uma explicação mecanicista para o aumento das atividades imunes com suplementação de vitamina E em idosos. Porém, os impactos da suplementação desta vitamina variam, e dependem do nível de ingestão, dose, idade, fumo, álcool, entre outras condições (GREDEL, 2011).

A carência de vitamina E tem como consequência a redução do poder antibacteriano de leucócitos e linfócitos, a diminuição na produção de imunoglobulinas, redução de respostas imunes mediadas por células e diminuição da produção de citocinas (BRUNETTO *et al.*, 2007).

5.2.5.5 Vitamina D

A Vitamina D através das suas atividades no rim, intestino, osso e glândulas paratireoides, é um hormônio essencial para a homeostase do cálcio e para o crescimento de um sistema esquelético saudável.

Na célula muscular esquelética, a vitamina D age por meio de um mecanismo clássico de ligação a um receptor nuclear e também por meio de uma ligação a um receptor de membrana, fazendo atividades que correspondem ao transporte de cálcio, síntese proteica e velocidade de contração muscular (PEDROSA & CASTRO, 2005).

A vitamina D é um importante regulador do sistema imune. Seus receptores ocorrem na maioria das células do corpo, inclusive nas células imunes. As células do fígado, do rim e

os macrófagos possuem a capacidade enzimática de sintetizar a forma biologicamente ativa de vitamina D.

O interessante é que a estimulação de receptores *Toll-like* nos macrófagos promove a conversão do precursor da vitamina D para a forma ativa e a expressão do receptor da vitamina D. A vitamina D dos macrófagos regula a produção de um antibiótico endógeno chamado catelicidina e modula o padrão de secreção de citocinas. Ambas, catelicidina e citocinas aumentam a defesa contra patógenos. Obviamente, a vitamina D é um elo chave entre a ativação do receptor *Toll-like* e as respostas antibacterianas da imunidade inata (GREDEL, 2011).

5.2.5.6 Vitamina B6 (Piridoxina)

A vitamina B6 está amplamente distribuída nos alimentos, sendo suas fontes mais ricas as aves, peixes, fígado, cereais e grãos de leguminosas. A vitamina B6 é essencial para grande variedade de reações necessárias para a síntese e o metabolismo de aminoácidos (componentes unitários das proteínas) e, durante a resposta imune, a necessidade de síntese proteica é maior.

Estudos feitos com seres humanos demonstram que a deficiência de vitamina B6 compromete a produção de anticorpos e a atividade das células T. O crescimento e a maturação dos linfócitos também sofrem alteração, assim como cai a atividade das células exterminadoras naturais (GREDEL, 2011).

5.2.5.7 Vitamina C (Ácido Ascórbico)

As principais fontes dietéticas de vitamina C são frutas, legumes e verduras. Assim como a vitamina E, a vitamina C é um antioxidante, mas ao contrário da vitamina E, a vitamina C é uma substância solúvel em água encontrada nos líquidos do corpo, e não nos lipídios e membrana celulares. A vitamina C age como principal antioxidante da fase aquosa e reforça os efeitos de outros antioxidantes, como a vitamina E, pela regeneração de suas formas ativas depois de reagirem com radicais livres (STRUTZEL *et al.*, 2007).

Os mecanismos pelo qual a vitamina C influencia o sistema imunológico ainda não estão bem claros. Acredita-se que ela defenda as células imunes do dano oxidativo devido a sua capacidade antioxidante. A vitamina C parece concentrar-se mais no timo, efetuando um papel importante na imunidade mediada pelos linfócitos T. Além do mais, a vitamina C

modula as atividades dos fagócitos, expressão gênica das moléculas de adesão dos monócitos e produção de citocinas (GREDEL, 2011).

Outro mecanismo envolvido é o fato da vitamina C atuar como cofator na hidroxilação de prolina e em resíduos de lisina, o que é vital para a força e a estabilidade das fibras de colágeno. Embora a suplementação de vitamina C em indivíduos sem carência da vitamina não melhoraram a cicatrização de feridas, alguns estudos têm mostrado benefício de suplementação dessa vitamina após estresse severo e/ou ferimentos (CHOW & BARBUL, 2014).

5.3 MECANISMOS IMUNOLÓGICOS ENVOLVIDOS EM PACIENTES EM ESTADO CRÍTICO

Qualquer resposta imune envolve, primeiramente, o reconhecimento do patógeno ou outro material estranho e, em segundo lugar, a elaboração de uma reação dirigida a este elemento. Nesse sentido, as respostas imunológicas podem ser inatas ou adaptativas.

A resposta imune inata é mediada por células e proteínas que estão sempre presentes e prontas para lutar contra os microrganismos. Os principais componentes da imunidade inata são barreiras epiteliais da pele, trato gastrointestinal e trato respiratório, que impedem a entrada de microrganismos, leucócitos fagócitos (neutrófilos e macrófagos), um tipo de célula especializada, chamada de célula natural killer (NK) e várias proteínas plasmáticas circulantes, das quais as mais importantes são as proteínas do sistema de complemento (CRUVINEL *et al.*, 2010).

No entanto, muitos microrganismos patogênicos evoluíram para superar as defesas iniciais, e a proteção contra essas infecções requer mecanismos mais especializados e poderosos da imunidade adaptativa. A imunidade adaptativa é normalmente silenciosa e responde (ou “se adapta”) à presença de microrganismos infecciosos, tornando-se ativa, expandindo e gerando mecanismos potentes para neutralizar e eliminar os microrganismos. Os componentes do sistema imunitário adaptativo são linfócitos e seus produtos (CRUVINEL *et al.*, 2010).

Assim, a capacidade do organismo de obter uma resposta frente a uma injúria, seja ela de natureza infecciosa, traumática ou cirúrgica, é sob demanda do sistema imunológico. Para que a homeostase corporal aconteça as imunidades inata e adaptativa devem desempenhar suas ações em conjunto, levando a uma imediata resposta as agressões (LOURENÇO, 2015).

Como reação à agressão, o organismo prepara imediatamente uma resposta inflamatória – denominada “resposta de fase aguda” - com o intuito de iniciar a cicatrização de feridas e combater infecções. Esta ação baseia-se na ativação de monócitos, que imediatamente liberam as citocinas, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e, em seguida, interleucinas (IL) 1 e 6, que são substâncias mediadoras primárias da resposta inflamatória e que irão conduzir a série de eventos complexos a partir desse momento. A resposta inflamatória secundária, por sua vez, é estimulada pelas células endoteliais, da qual fazem parte os intermediários reativos de oxigênio, prostaglandinas e leucotrienos (O’FLAHERTY & BOUCHIER-HAYES, 1999).

Os mecanismos de defesa do hospedeiro em estado crítico são fundamentais para o desenvolvimento da sepse. Alterações funcionais no sistema de adaptação imunológica foram extensivamente estudadas nesses pacientes, tendo-se demonstrado que ocorrem defeitos graves na proliferação de célula T e na secreção de interleucinas.

Em pacientes em pós- operatório, por exemplo, observou-se uma redução na secreção de interleucina-2 (IL-2), de interferon gamma (IFN γ) e do fator de necrose tumoral. Já em pacientes queimados e traumáticos foi observada proliferação excessiva e errônea de células T helper, o que estaria causando a supressão de células T (SILVEIRA, 2008).

De acordo com as pesquisas realizadas por Hensler *et al* (1997) as alterações nos mecanismos de defesa, acima referidas, são semelhantes nos casos de pacientes críticos com sepse, trauma, injúrias térmicas e, ainda, aqueles submetidos a grandes cirurgias. A investigação destes mecanismos se torna indispensável na prática da imunomodulação.

5.4 INFLUÊNCIA DO ESTADO NUTRICIONAL NO TRATAMENTO DE PACIENTES CRÍTICOS

O tratamento de pacientes críticos tem estimulando muito interesse nos últimos anos. A terapia Nutricional (TN) possui uma função essencial para estes pacientes, tendo em vista a prevenção da desnutrição calórico-proteica, avaliação e determinação das necessidades energéticas nutricionais da maneira mais apropriada.

Existem muitas dietas que estão disponíveis para a TN, porém, as dietas imunomoduladoras com arginina, ácido graxo ômega-3, nucleotídeos e glutamina estão sendo bem aplicadas com o objetivo de reduzir complicações infecciosas, apesar disso, as vantagens da TN utilizando imunonutrientes ainda são debatidas (VASCONCELOS & TIRAPEGUI, 2002).

Em pacientes críticos, que envolvem de forma ampla pacientes com diferentes doenças, respostas metabólicas e tratamentos, a desnutrição pode se manifestar durante a internação ou se desenvolver por consequência do estado hipercatabólico e hipermetabólico. A prevalência de desnutrição em pacientes hospitalizados varia entre 30% e 60%, sendo maior nesses enfermos devido á alterações no metabolismo dos diferentes substratos e a carência de nutrientes.

A avaliação nutricional destes indivíduos objetiva estimar o risco de mortalidade e morbidade da desnutrição, diferenciando e particularizando suas causas e consequências, com indicação e recomendação mais precisa dos pacientes com possibilidade maior de se beneficiar do suporte nutricional. Supõe-se, ainda, o acompanhamento e monitorização dos benefícios da terapia nutricional (MAICÁ & SCHWEIGERT, 2008).

O apoio nutricional especializado tem resultado em uma melhor recuperação dos pacientes em estado crítico, principalmente aqueles que possuem risco de sepse no tempo de cuidados intensos. O tratamento com imunomoduladores possibilita influências nutricionais, imunológicas e inflamatórias (ROSINA & COSTA, 2010).

Entretanto, o sucesso da TN depende de vários fatores como a via de acesso adequada, definição das necessidades calóricas e proteicas estimadas, técnicas de infusão da dieta e acompanhamento da terapia. Ela deve ser instruída, de preferência por acesso enteral, nas primeiras 24-48 horas após internação, em especial naqueles pacientes desnutridos e/ou com catabolismo intenso, e quando não tiver previsão de ingestão oral adequada em 3 a 5 dias (DIESTEL *et al.*, 2013).

Além disso, para iniciar a imunonutrição em pacientes que estão sujeitos a cirurgias, o ideal é no período antes de ocorrer o evento traumático, ou seja, antes dos procedimentos cirúrgicos (de 5 a 7 dias), o que acarreta a redução de cerca de 30 a 50% das complicações pós-operatórias. No entanto, em diversos desses pacientes politraumatizados a recomendação é começar a reposição dos imunonutrientes logo após a sua estabilização clínica (ONO *et al.*, 2014).

Em pacientes com trauma ocorre a influência do estado nutricional, pois a desnutrição se hospeda de forma rápida e progressiva. Existem inúmeros estudos clínicos que mostram as consequências dessas mudanças, comprovando maior numero de morbidades, mais tempo de internação e mortalidade nos pacientes em que está associado a desnutrição e trauma. Assim, o seu principal objetivo na terapia nutricional é diminuir o catabolismo, evitar que a desnutrição ocorra no paciente, ou se já estiver ocorrendo, evitar que a desnutrição se agrave. Os imunonutrientes entram na terapia nutricional objetivando minimizar a resposta pró-

inflamatórias e a resposta anti- inflamatória compensatória, e conseqüentemente mantem o equilíbrio do paciente ao ponto de vista imunoinflamatório (CORREIA & TAVARES, 2011).

5.5 IMPACTO DO USO DE IMUNONUTRIENTES EM PACIENTES CRÍTICOS

Em pacientes críticos várias alterações podem ser observadas no organismo: inflamação, aumento na produção de radicais livres, aumento do gasto energético, distúrbios no metabolismo, alteração da função imunológica, complicações infecciosas, entre outras. Para evitar tais complicações, muitas vezes é necessário associar nutrição artificial, por via enteral (administração pelo trato gastrointestinal) e/ou por via parenteral (administração endovenosa). Além disso, as formulações de nutrição enteral e parenteral utilizadas podem ser suplementadas com certos nutrientes que ajudam a melhorar a função imunológica e, conseqüentemente, o estado geral do paciente.

Até a década de 1980, diversos cientistas apostaram na utilização de nutrientes que pudessem contribuir na recuperação de pacientes críticos de forma isolada e combinada. Contudo, divergências e contradições estão relacionadas aos achados clínicos, metabólicos e imunológicos quanto à utilização destes nutrientes (SILVEIRA, 2008).

Segundo estudos de meta-análise recentes, estas formulações não demonstraram resultados clínicos positivos porque, quando comparados os pacientes com uso de imunomoduladores e os pacientes que não recebiam estas formulações, não foram observadas diferenças significativas na diminuição da mortalidade, no tempo de permanência hospitalar e de complicações infecciosas. O uso de combinações de componentes imunomoduladores de forma inespecífica, ou seja, a utilização das mesmas combinações de nutrientes para todos os pacientes, pode explicar, em parte, a eficácia controversa destes produtos (MIZOCK, 2010).

O câncer é uma enfermidade pela qual o individuo pode apresentar ao longo do tratamento vômitos, diarreia e falência renal contribuindo para má absorção de nutrientes agravando o estado de desnutrição. No sentido de minimizar as complicações destes pacientes, intensifica-se o estudo da imunonutrição que tem sido definida como uma terapia nutricional que objetiva renovar as células do sistema imune utilizando nutrientes que otimizam este processo (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Em um estudo realizado com 16 pacientes com câncer de cabeça e pescoço em terapia quimioterápica e radioterápica, a suplementação com 20 g de glutamina propiciou diminuição dos efeitos colaterais e melhor prognóstico no tratamento (ROSA & CRUZ, 2016).

A imunonutrição tem desempenhado papel fundamental em pacientes com sepse, uma síndrome clínica caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica associada a um foco infeccioso. Sabe-se que em quadros infecciosos, ocorre diminuição dos níveis plasmáticos e teciduais de glutamina, indicando a necessidade de suplementação deste nutriente. A importância quanto à administração desse nutriente, foi mostrado em um estudo recente, onde a suplementação com glutamina intravenosa foi capaz de melhorar as condições da resposta imune, aumentando quantidades de IgA plasmáticas e diminuindo a apoptose da mucosa intestinal em ratos induzidos à sepse (FAN *et al.*, 2015).

Em estudo feito por Barros (2014), o pré-tratamento com glutamina reduziu a peroxidação lipídica causada pela lesão de isquemia/reperfusão no enxerto de pacientes submetidos ao transplante hepático, onde foi utilizado como variável a concentração de MDA (malondialdeído), produto da peroxidação lipídica.

A arginina é conhecida por desempenhar papel em patologias e condições clínicas de infecção. Em pacientes críticos com câncer, a administração pré-cirúrgica de dieta enteral suplementada com arginina, RNA e ácidos graxos ômega-3, induziu o aumento na síntese de proteínas viscerais e reduziu significativamente a taxa de infecção pós-operatória e, também, a sua duração (NOVAES & PANTALEÃO, 2005).

A capacidade da suplementação nutricional em melhorar o estado nutricional e reduzir a morbidade e mortalidade após a cirurgia, sugere que o seu efeito é iniciado no período pré-operatório (ZHANG *et al.*, 2012). Neste contexto, vários estudos têm mostrado que na desnutrição moderada ou grave, terapia nutricional pré-operatória realizada entre 07 a 14 dias está associada à redução infecções pós-operatórias e tempo de permanência hospitalar (SHIM, 2013).

Entretanto, a pré-suplementação com arginina, glutamina e óleos essenciais em pacientes que realizaram abdominoplastia não induziu efeito pré-condicionante sobre proteínas de choque e nos mediadores inflamatórios estudados no trauma cirúrgico, contribuindo assim para a contradição de efeitos benéficos já relatados sobre a suplementação de imunomoduladores (CAVALCANTE, 2014).

Em Terapia Nutricional Parenteral (TNP), ácidos graxos (AG) são fornecidos através de emulsões lipídicas parenterais (ELP), que se diferenciam quanto à quantidade, tipo e fonte de AG (CUNHA *et al.*, 2015). Segundo Langlois *et al.*, (2016), a administração de ácidos graxos ômega 3 à pacientes submetidos a cirurgia cardíaca pode ser capaz de reduzir significativamente o tempo de internação hospitalar .

A utilização de ácidos graxos essenciais parece otimizar o sistema imunológico de forma isolada ou em associação com outros imunonutrientes. O suplemento via oral com arginina, nucleotídeos e ácidos graxos ômega 3 em pacientes oncológicos em situação de pré-operação mostrou ser benéfico, contribuindo para manutenção e/ou evolução do estado nutricional, fator importante na redução de complicações pós-operatórias (FERRAZ & CAMPOS, 2012).

De acordo com Furukawa *et al.*, (1999), em uma pesquisa feita com indivíduos submetidos à esofagectomia, um grupo de pacientes foi suplementado com 1,8 g/dia de ácido eicosapentaenóico (EPA) por via oral ou enteral misturado com óleo de soja. Concluíram que a suplementação obteve resultado positivo, reduzindo a resposta ao estresse, melhorando o metabolismo proteico e prevenindo a imunossupressão.

Assim como os macronutrientes, a deficiência de micronutrientes pode estar relacionada a uma menor resposta imunológica. De acordo com Manzanares *et al.*, (2011), foram avaliados os benefícios da suplementação de selênio em pacientes internados na UTI com SRIS (síndrome da resposta inflamatória sistêmica). Os pacientes foram divididos em dois grupos, onde o grupo suplementado recebeu 2000 mcg de selênio, por duas horas, seguida de infusão contínua de 1600 mcg de selênio, durante 10 dias. Nesse estudo, foi observado que o grupo suplementado não contraiu pneumonia hospitalar, apresentou menor tempo de ventilação mecânica, assim como normalizou a concentração de selênio no plasma, além de ter aumentado a atividade da GPx (glutathiona peroxidase), uma importante enzima antioxidante.

Uma meta-análise de Heyland *et al.*, (2005), que incluiu treze ensaios de suplementação com antioxidantes (selênio por si só ou em combinação com outros oligoelementos) em pacientes críticos, mostrou redução da taxa de mortalidade e melhora na cicatrização de feridas.

Outro grande estudo feito por Angstwurm *et al.*, (2007), compreendendo 249 pacientes com grave síndrome da resposta inflamatória sistêmica, sepse e choque séptico, foi demonstrado que aqueles com um elevado nível de selênio obtiveram redução da mortalidade em comparação com níveis normais de selênio, indicando o efeito protetor e antioxidante que o selênio pode exercer.

Em relação à suplementação de zinco, Gredel (2011), observou que a deficiência moderada de zinco, experimentalmente induzida em adultos, prejudicou as funções das células T e ocasionou um desequilíbrio entre as subpopulações de células T, redução na

produção de citocinas (interleucina-2, interferon- γ) e enfraquecimento na atividade das células Natural Killer.

Em um estudo clínico randomizado, com pacientes cirúrgicos que receberam grandes doses de ácido ascórbico foi observado uma aceleração significativa da cura (CHOW & BARBUL, 2014).

Apesar de anos de estudo, é fato considerar que a imunonutrição ainda é uma ciência que necessita de maior elucidação. Há controvérsias sobre o uso de imunonutrientes em pacientes criticamente enfermos. Muitas meta-análises sugerem que existem riscos potenciais quando imunomoduladores são utilizados de forma inadequada (MIZOCK, 2010).

Em imunonutrição, deve-se considerar cada nutriente individualmente como um “farmaconutriente”, considerando a dose, o tempo necessário para ter o efeito desejado e a via de administração. Individualizar o tratamento do paciente com estes nutrientes também é fundamental. Além disso, os nutrientes imunomoduladores devem ser administrados, se possível, separadamente às formulações de nutrição artificial. Isto porque mesmo se o paciente não tolerar a alimentação artificial, receberá os nutrientes imunomoduladores de qualquer forma.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da realização dessa pesquisa bibliográfica, é fato considerar que a dieta imunomoduladora em pacientes criticamente doentes é de extrema relevância. Contudo, embora as dietas imunomoduladoras representem uma classe de fórmulas nutricionais especializadas, é importante reconhecer que as fórmulas diferem substancialmente quanto à composição e ação fisiológica, variando de acordo com o estado do paciente.

Esta revisão bibliográfica mostra que mais estudos na área de imunonutrição são necessários. É importante que haja um consenso em relação a quantidade a ser prescrita bem como o tempo de utilização dos imunonutrientes. Desta forma, será possível o melhor estabelecimento de achados clínicos significantes em relação as vantagens e desvantagens do uso dessas substancias em pacientes críticos.

Apesar de haver falta de resultados que firmem a completa eficiência, a segurança e os mecanismos de ação de dietas imunomoduladoras em pacientes críticos, é fundamental que profissionais e estudantes da área da saúde tenham conhecimento sobre o tema e estejam capacitados para oferecer assistência e contribuir para uma maior elucidação dos dados que foram levantados aqui.

O presente trabalho, ainda, oportuniza condições para que leigos e a comunidade de maneira geral adquira conhecimento intelectual e maior esclarecimento da temática abordada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGSTWURM, M. et al. **Selenium in Intensive Care (SIC) study: Results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock.** *Critical Care Medicine*. v. 35, n. 1, p. 118-126, 2007.

BARNI, G.C & SANTOS G, A. **Immunonutrition in patients with sepsis?** *Scientia Medica*. v. 21, n. 3, p. 143-151, 2011.

BARROS, M. A. P. **Pré-condicionamento com l-alanil glutamina sobre o estresse oxidativo e inflamação em enxertos de pacientes submetidos ao transplante de fígado.** 2014. Tese de Doutorado.

BAXTER, Y. C. **Impact Imunonutrição.** Monografia científica, p. 6-22, 2007.

BOZZETTI, F. et al. **Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology.** *Clinical Nutrition*, Edinburgh, v. 28, n. 4, p. 445- 454, 2009.

BRUNETTO.M, A. et al. **Imunonutrição: o papel da dieta no restabelecimento das defesas naturais.** *Acta Scientiae Veterinariae*. v. 2, p.230-232, 2007.

CARMO, M. C. N. S & CORREIA, M. I. T. D. **A Importância dos Ácidos Graxos Ômega-3 no Câncer.** *Revista Brasileira de Cancerologia* v. 55, n. 3, p. 279-287, 2009.

CAVALCANTE, M.C.C. **Pré Condicionamento com L-Alanil- Glutamina, L-Arginina e ômegas 3, 6 e 9 sobre as proteínas de choque térmico e marcadores inflamatórios em pacientes submetidos a abdominoplastia total.** Dissertação, 2014.

CHOW, O. & BARBUL, A. **Immunonutrition: Role in Wound Healing and Tissue Regeneration.** *Advances in wound care*. v. 3, n. 1, p. 46-53, 2014.

CORREIA, M. I. T. D. & TAVARES, G. M. **Terapia Nutricional no Trauma**, 2011.

CRUVINEL, W.M et al. **Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória.** *Revista Brasileira Reumatologia*. v. 50, n. 4, p. 434-436, 2010.

CUNHA, R. M. V. et al. **Prospecção tecnológica de emulsões lipídicas em terapia nutricional parenteral.** *Revista GEINTEC – ISSN: 2237-0722. São Cristóvão/SE – v. 5, n. 2, p. 2066-2081, 2015.*

DIESTEL, C.F. et al. **TERAPIA NUTRICIONAL NO PACIENTE CRÍTICO.** *Revista Brasileira terapia intensiva*. v.12, n. 3, 2013.

FACHIN, O. **Fundamentos da metodologia.** 4 ed. São Paulo: Saraiva, 2005.

FAN, J. et al. **Parenteral glutamine supplementation in combination with enteral nutrition improves intestinal immunity in septic rats.** Nutrition. v. 31, n. 5, p. 766-774, 2015.

FERRAZ, L. F. & CAMPOS, A. C. F. **Nutrição imunomoduladora pré-operatória em pacientes com cancer gástrico.** Revista Nutrição clínica e dieta hospitalar. v. 32, n. 3, p. 43-46, 2012.

FRANZOSI, O. S. et al. **Aporte nutricional e desfechos em pacientes críticos no final da primeira semana na unidade de terapia intensiva.** Revista Brasileira Terapia Intensiva. v. 24, n. 3, p. 263-269, 2012.

FURUKAWA, K., T. Tashiro, et al. **Effects of soybean oil emulsion and eicosapentaenoic acid on stress response and immune function after a severely stressful operation.** Annals of Surgery. v. 229, n. 2, p. 255-261, 1999.

GREDEL, S. **Nutrição e Imunidade no Homem.** International Life Sciences Institute do Brasil. Monografia, 2011.

HENSLER, T. et al. **Distinct mechanisms of immunosuppression as a consequence of major surgery.** Infection and Immunity. v. 65 n. 6, p. 2283-2299, 1997.

HEYLAND, D. K et al. **Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient.** Intensive Care Medicine. v. 31, n. 3, p. 327-337, 2005.

LANGLOIS, P. et al. **Omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiac surgery patients: An updated systematic review and meta-analysis.** Revista Clínica de nutrição, 2016.

LOURENÇO, R.D. **Alterações sistêmicas em pacientes traumatizados de face.** Campina Grande: Monografia. Universidade estadual da Paraíba. p. 15-16, 2015.

MAICÁ, A. O. & SCHWEIGERT, D. **Avaliação nutricional em pacientes graves.** Revista Brasileira Terapia Intensiva. v. 20, n. 3, p. 286-295, 2008.

MANZANARES W. et al. **High-dose selenium reduces ventilator-associated pneumonia and illness severity in critically ill patients with systemic inflammation.** Intensive Care Medicine. v. 37, n. 7, p.1120-1127, 2011

MARTIN, C.A, et al. **Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos.** Revista de Nutrição. Campinas. v.19, n. 6, p. 761-770, 2006.

MARTINS, P. **Glutamina em pacientes graves: suplemento nutricional fundamental?.** Revista brasileira terapia intensiva, v. 28, n. 2, p. 100-103, 2016.

MIZOCK, B. A. **Immunonutrition and critical illness: an update.** Nutrition. v. 26, n. 7, p. 701-707, 2010.

NOVAES, M. R. G & PANTALEÃO, C.M. **Arginina: Bioquímica, fisiologia e implicações terapêuticas em pacientes com câncer gastrointestinal.** Revista Ciência Médica. v.14, n. 1, p 65-75, 2005.

NOVELLI, M. et al. **Suplementação de Glutamina aplicada à atividade física.** Revista Brasileira Ciência e Movimento. v. 15, n. 1, p. 109-117, 2007.

O'FLAHERTY, L. & BOUCHIER-HAYES, D. J. **Immunonutrition and surgical practice.** Proceedings of the Nutrition Society. v. 58, n. 4, p. 831-837, 1999.

OLIVEIRA, V. A. et al. **Immunonutrition effects in the treatment of cancer patients and its complications** - a review. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, v. 35, n. 2, p. 107-116, 2015.

OKAWA, L. **Influência da suplementação enteral com dieta enriquecida com arginina, ácidos graxos, nucleotídeos e oligoelementos na cicatrização em ratos.** Dissertação. Universidade Federal do Paraná, Centro Biomédico. p. 44-57, 2009.

ONO, M. C. C. **Influência de dieta imunomoduladora na cicatrização cutânea em ratos.** Curitiba: tese de mestrado. Programa de Pós-graduação em Clínica Cirúrgica. Universidade Federal do Paraná. p. 105-110, 2009.

ONO, M. C. C, et al. **Imunonutrição e cicatrização.** Revista Arquivos Catarinenses de medicina. v. 1, n. 43, p. 84-89, 2014.

PEDROSA, M.A.C & CASTRO, M.L. **Papel da Vitamina D na Função Neuro-Muscular.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. v. 49, n. 4, 2005.

PERINI, J.A.L, et al. **Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune.** Revista Nutrição. Campinas. v. 23, n. 6, p. 1075-1086, 2010.

ROSA, L.P.S & CRUZ, D.J. **Efeitos dos imunomoduladores na oncologia: revisão de evidências científicas.** Revista Saúde.Com, v. 12, n. 2, p. 561-565, 2016.

ROSINA, C. K. T. & COSTA, C. L. **Use of immunomodulation nutritional therapy in polytrauma patients: a literature Review.** Ceres: nutrição & saúde. v. 2, n. 5, p. 89-100, 2010.

SARNI, R.O.S. et al. **Micronutrientes e Sistema Imunológico.** Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia, v. 33, n. 1, p. 8-13, 2010.

SHIM. H. et al. **Perioperative Nutritional Status Changes in Gastrointestinal Cancer Patients.** Yonsei Medical Journal. v. 54, n. 6, p. 1370-1376, 2013.

SILVEIRA, G. R. M. **Efetividade das dietas enriquecidas com Imunonutrientes na redução de complicações e mortalidade em pacientes críticos: abordagem pela utilização de metanálise.** Rio de Janeiro: Tese de doutorado. 2008

SRIRAM, K. & LONCHYNA. V. A. **Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations.** Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. v. 33, n. 3, p. 548-552, 2009.

STRUTZEL, E. et al. **Análise dos fatores de risco para o envelhecimento da pele: aspectos gerais e nutricionais.** Revista Brasileira de Nutrição Clínica. São Paulo, v. 22, n. 2, p. 139-145, 2007.

VASCONCELOS, M. I. L & TIRAPEGUI, J. **Aspectos atuais na terapia nutricional de pacientes na Unidade de Terapia Intensiva (UTI).** Revista Brasileira Ciências Farmacêuticas. São Paulo. v. 38, n. 1, p. 23-32, 2002.

WILKINSON, E.A.J. **Oral zinc for arterial and venous leg ulcers.** Cochrane Database of Systematic Reviews. v. 9, 2014.

XU, J. et al. **Immunonutrition in Surgical Patients.** Current Drug Targets. v. 10, p. 771-777, 2009.

ZHANG, Y. et al. **Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: A systematic review of randomized controlled trials.** Surgical Oncology, Oxford, v. 21, p. 87-95, 2012.